

## Diabetes: A Disorder of Mitochondrial Replication?

국립보건원 특수질환부 대사질환과

김 영 미

### 1. 미토콘드리아 DNA

세포는 핵 유전자 외에 미토콘드리아 내에 미토콘드리아 유전자 (mitochondrial DNA, mtDNA)<sup>1</sup>를 가지고 있으며, 이 mtDNA는 세포분열과는 무관하게 replicate하며, 멘델의 유전법칙에도 따르지 않고, 핵 유전자와는 달리 독특한 모계 유전의 양상을 보이고 있어 당뇨병의 유전인자로 작용할 가능성이 있다.

세포 생명 유지에 필수적인 에너지 (ATP)를 공급하는 미토콘드리아는 세포의 energy 요구량에 따라 세포내에 수개에서 수백개가 존재하며, 각 미토콘드리아는 수개의 mtDNA를 함유하고 있다. 인간의 정상 mtDNA는 16,569 bp 크기의 환상 이중쇄 형태 (Figure 1)로 산화적 인산화 반응에 관여하는 13개의 효소와, 22종의 transfer RNA (tRNA) 및 2종의 ribosomal RNA (rRNA)를 encoding하는 총 37개의 유전자를 포함하고 있다 (Table 1에 요약).

미토콘드리아는 자신의 DNA를 가지고 있지만 미토콘드리아의 4개 subcompartments에 존재하는 대부분의 미토콘드리아 단백질들은 핵유전자 산물이며, electron transport system과 ATP 합성에 관련된 단백질들만, 핵 유전자 (nuclear DNA) 산물과 mtDNA로부터 만들어진 몇 가지 유전자 산물의 조합으로 만들어진다. 핵DNA에 의해 만들어지는 단백질들은 cytosol에서 합성된 후, 미토콘드리아로 수송되는 "post-translational translocation"의 과정을 거쳐 미토콘드리아내로 이동하고, mtDNA에 의해 만들어진 단백질은 미토콘드리아내에서 mtDNA에 의해 code된 tRNA, rRNA를 사용하여 합성되어, 제 위치로 sorting된 후, complex를 형성한다.

### 2. 미토콘드리아 DNA의 복제

mtDNA는 핵DNA의 replication과는 무관하게, 즉 cell cycle과는 상관없이 replication이 된다고 보고되어 있다. 즉 cell cycle당 한번만 replicate하는 핵DNA와는 달리 여러 번 replicate할 수도 있어서, 세포가 얼마나 dynamic하는가에 따라 미토콘드리아의 수가 변화하는 것처럼, 미토콘드리아당 mtDNA의 copy 수도 변화될 수 있다. mtDNA는 핵DNA 보다 5배 내지

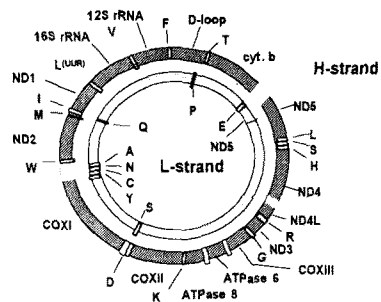
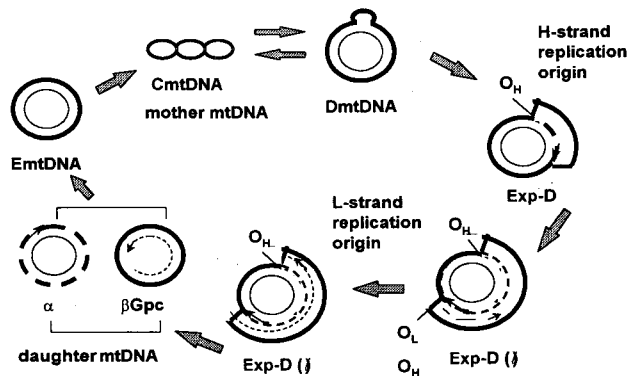


Figure 1. 미토콘드리아DNA 구조.

**Table 1.** mtDNA이 code하는 유전자의 기능 및 종류

종류	기능	이름	mtDNA coded	Nuclear DNA coded
Protein synthesis		tRNA (22종)	H loop (14종): FTLSHRGKDWMLV L loop (8종): PESYCNAQ	
		rRNA (2종)	12S rRNA 16S rRNA	
Electron transport system	NADH to Coenzyme Q	complex I NADH dehydrgenase	(7종) ND1, 2, 3, 4, 4L, 5, 6	(32종) ND (7-16) (FMN proteins Fe/S proteins)
	FADH <sub>2</sub> to Coenzyme Q	complex II SDH	(0종)	(4종) succinate dehydrogenase (FAD proteins, Fe/S proteins)
	Coenzyme Q to cyt c	complex III CoQ-cyt.c reductase	(1종) cytochrome b	(9종) cyt c, cyt c1, cyt <sub>b</sub> , Fe/S proteins, Reductase
	cyt c to oxygen	complex IV cyt c oxidase	(3종) subunits I, II, III (COXI, COXII, COXIII)	(10종) 10 subunits (COX4-COX13) cyt a, a <sub>3</sub>
ATP 합성		ATP synthase	subunits 6, 8	F <sub>1</sub> F <sub>0</sub> ATP synthase (αβγ subunits) (other subunits)



**Figure 2.** mtDNA 복제기전 모식도.

10배 빨리 복제하고, 반감기가 짧으며, 보호 단백질인 histone 단백질이 없어 DNA repair 기전이 효과적이지 못하여,<sup>2</sup> 호기성 대사과정 중 생성되는 반응성이 높은 산소 라디칼에 의해 쉽게 손상받기 때문에 돌연변이율이 핵DNA보다 10배 정도 높고<sup>3</sup> mtDNA에는 intron이 없어서 DNA손상이 즉시 phenotype으로 나타날 수 있다.

mtDNA의 복제 (replication) 기전<sup>4</sup>은 Figure 2에 요약되어 있으며, 복제에 관여하는 모든 인자들은 핵DNA에 의해 code 된다. 미토콘드리아 DNA는 복제 과정 중 여러 가지 형태로 변화하는데, 그 stage에 따라 각각 다른 이름으로 구별한다. CmtDNA는 H (heavy)-strand와

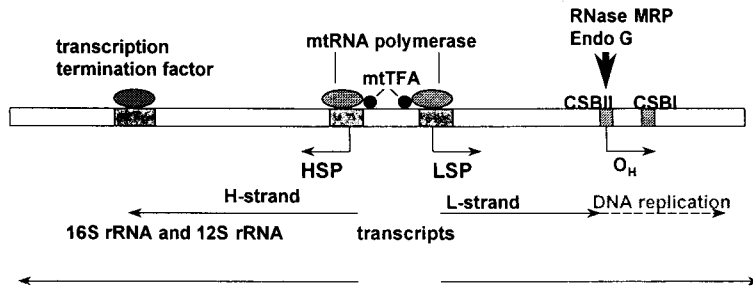


Figure 3. mtTFA의 작용 모델.

L (light)-strand가 supercoiled구조를 가진 것이며, DmtDNA는 H-strand의 복제시작점 ( $O_H$ )에서 2개의 strand가 분리하여 displacement-loop (D-loop)가 노출된 후, 여기에 mtTFA (transcription factor A)와 mtRNA polymerase에 의해 합성된 mRNA 조각이 결합된 triplex형태이다. 이때 만들어진 mRNA는 RNase MRP와 Endo G라고 하는 RNase에 의해 절단되고, 이것을 primer로 하여 DNA polymerase- $\gamma$ 가 작용, daughter H-strand를 합성한다 (Exp-D). 약 67%의 복제가 진행되면 lagging(L)-strand의 복제시작점 ( $O_L$ )이 노출되고, 이것은 stem-loop structure를 형성하면서 primase작용으로 L-strand의 합성이 시작되어진다 (Exp-D( l )). daughter strand들의 합성이 완료되어 두 개의 원형 mtDNA가 완성되면 ( $\alpha$  form from L-strand,  $\beta$  form from H-strand), 두 개의 DNA분자는 떨어져 원래의 형태인 EmtDNA가 된다.

mtDNA의 복제는 핵DNA에 의해 code되어 cytosol에서 합성된 후 미토콘드리아로 운반되는 단백질들에 의존하고 있다.<sup>5</sup> 이러한 단백질로는 mitochondrial transcription factor A (mtTFA, Tfam), DNA polymerase- $\gamma$ , Primase, 그리고 Endonuclease G 및 RNase MRP 등이 있는데, 이들의 유기적 작용에 의해 mtDNA 복제가 이루어진다고 생각된다.

### 3. mtDNA 복제 관련 인자

mtDNA의 replication에 관여하는 인자의 종류와 각각의 특징은 간략하게 다음과 같다.

#### 1) Mitochondrial transcription factor A (mtTFA, Tfam)

mtTFA는 그 이름이 전사인자이지만, mtDNA의 복제에도 중요한 역할을 하는데, mtTFA의 도움을 받아 mRNA가 중합되면, RNase MRP가 이 mRNA를 절단하여 절단된 mRNA를 primer로 사용하여 DNA polymerase- $\gamma$ 에 의해 DNA를 합성함으로써 mtDNA의 복제가 시작된다.<sup>6</sup>

현재까지 보고된 mtTFA의 특징을 보면 다음과 같다.

- mtTFA는 사람의 염색체 10q21에 위치해 있으며 단백질의 크기는 24.4 kDa으로 204개의 아미노산으로 구성되어 있다.<sup>7,8</sup>

- 아미노기 말단의 42개 아미노산은 signal peptide로써 세포질에서 mtTFA가 합성되면 미토콘드리아로 targeting하게 하는 역할을 한다.<sup>8</sup>

- mtTFA는 미토콘드리아 DNA 전사와 복제의 주요 조절 부위인 LSP (light-strand promoter) 부위에 결합하여 LSP와 HSP (heavy-strand promoter)에서 정확하게 전사가 시작되도록

록 DNA polymerase- $\gamma$ 를 도와준다.<sup>9~11</sup>

○ 8-80 amino acid와 111-181 amino acid 부위가 몇몇 transcription factors에서 나타나는 High Mobility Group (HMG)-box 도메인을 갖고 있으며,<sup>12</sup> 이 도메인이 promoter DNA와 결합하는데 중요하다.

○ DNA에 결합하면 DNA를 휘게 만들어서 전사를 촉진한다.<sup>13,14</sup>

○ Interferons에 의해 mtTFA의 발현이 저해된다.<sup>15</sup>

○ Larsson 등은 mitochondrial myopathy를 앓는 어린이의 근섬유에서 mtDNA의 감소와 함께 mtTFA가 적은 양으로 존재함을 밝혀 세포핵의 유전자 산물이 mtDNA의 양을 변화시킨다는 첫 실험결과를 발표하였다.<sup>16</sup>

○ Clayton 등은 mtTFA의 유전자가 knock-out된 mouse를 만든 후, 전자현미경으로 미토콘드리아를 관찰한 결과, mtDNA가 거의 존재하지 않음을 증명하였고,<sup>17</sup> Poulton 등은 미토콘드리아의 수가 줄어드는 특징을 보이는 myopathy 증후군을 가진 환자에서 mtTFA의 발현이 정상과 비교하였을 때, 현저히 줄어들어 있다고 보고하였다.<sup>18</sup>

## 2) DNA polymerase- $\gamma$

○ mtDNA specific하게 작용하는 DNA polymerase로 140 kDa와 54 kDa의 두 개의 subunit으로 구성되어 있으며, mtTFA에 의해 만들어진 RNA primer를 사용하여 한 방향으로만 중합반응을 진행한다 (unidirectional). 이 중합반응은 다른 DNA polymerase에 비해 속도가 느리며 (약 60 min 소요됨), proof-reading function, 즉 3'→5' exonuclease activity를 가지고 있다.

○ mitochondrial single strand binding protein (mtSSBP)가 존재하여 mtDNA polymerase와 replication complex를 이루어 중합반응을 진행한다.

## 3) DNA primase

○ D-loop에서 복제가 시작된 후, O<sub>L</sub>에 도달하여 여기에서 primase가 작용한다.

○ 5.8S rRNA에서 유래한 RNA를 함유하는 catalytic subunit를 가지고 있다.

## 4) RNase MRP (mitochondrial RNA processing)

○ mitochondria RNA (mtRNA)를 processing 하는 site-specific endonuclease이며, RNA component를 포함하는 ribonucleoprotein이다.

○ 잘려진 mtRNA 끝을 3'-OH overhang으로 만들어서 mtDNA polymerase가 계속 작용할 수 있다.

○ mitochondria 뿐 아니라 nucleoli에도 존재하며, rRNA processing에도 관여한다.

## 4. mtDNA 복제의 조절

미토콘드리아가 산화적 인산화 (oxidative phosphorylation) 과정을 통해 ATP를 생산하는 모든 진핵 세포 (eukaryotic cell)에서 필수 불가결한 organelle임에도 불구하고 그 biogenesis에 대해서 많은 것이 알려져 있지 않다. 특히 미토콘드리아는 bacteria처럼 divide함이 관찰되었으나 division을 유발하는 signal이나 조절인자에 관해서는 자세히 보고된 바가 없다. 또한 복제에 관련된 인자들도 몇가지만 밝혀져 있으며, 특히 복제수의 조절기전 (regulation of mtDNA replication)에 관해서는 거의 알려진 바가 없다. 세포내 미토콘드리아의 biogenesis가 조절되려면 핵DNA와 미토콘드리아간의 cross-talk이 있을 것으로 추측되는데 그 유력한

messenger가 mtTFA (Tfam)일 것으로 생각되어진다.

## 5. mtDNA transcription and translation

mtDNA의 전사와 번역에 관여하는 모든 인자들 역시 핵유전자에 의해 code 된다. 전사는 mtRNA polymerase가 mtTFA 존재 하에 작용하여 일어나며, 고농도 ATP (약 2.5 mM)가 최대 활성을 나타내기 위해서 필요하다. transcription termination factor는 H-strand promoter에서 합성된 rRNA를 component로 함유하고 있는데, 2종의 rRNA와 13종의 mRNA의 비율을 조절하는 역할을 한다. 이렇게 합성된 mt mRNA는 mtDNA에서 합성된 16S rRNA와 12S rRNA를 함유한 ribosome을 이용, 단백질로 translate된다. 이 과정은 chloramphenicol에 의해 저해되므로 bacteria의 translation과정과 유사하며, 핵DNA로부터 유래한 mRNA의 translation은 chloramphenicol에 의해 저해되지 않는다.

## 6. 미토콘드리아 질환

미토콘드리아 질환은 크게 두 가지로 분류할 수 있는데, 첫째, 미토콘드리아를 형성하는데 관여하는 핵DNA에 이상이 생긴 경우와, 둘째, 선천적 또는 산소라디칼 등에 의해 후천적으로 mtDNA에 손상이 생긴 경우이다. mtDNA 손상(돌연변이, deletion, insertion)에 의한 미토콘드리아의 기능 변화는 그 정도에 따라 다양하고, 각 장기의 에너지 요구량의 차이에 따라 장기 조직마다 다르며 임상증상의 정도도 다양하게 나타난다. 미토콘드리아 질환의 대표적 증상으로는 실명, 청력손실, dementia, movement disorder, weakness, 심부전, 신기능 이상, 간질환, 당뇨병 등이 있고 노화과정도 이들 증상과 유사한 측면이 있다.

미토콘드리아 질환의 경우 가장 특이하고 주목해야 할 특징은 변이된 mtDNA가 한 두개 존재한다고 하여 발병하는 것이 아니고, 미토콘드리아내에 돌연변이 mtDNA가 축적되어 그 수가 일정한 threshold를 넘으면 비로소 발병하게 된다. 이와 같이 하나의 미토콘드리아내에 정상과 변이된 mtDNA가 공존하는 상태를 heteroplasmy라고 한다. 따라서 미토콘드리아 질환은 질환의 발병 시기, 진행 속도, 질환의 심각성 등이 모두 돌연변이가 일어난 미토콘드리아가 차지하는 비율에 따라, 혹은 정상 mtDNA의 존재비율에 따라 결정된다.

## 7. 미토콘드리아와 당뇨병

mtDNA의 돌연변이가 당뇨병을 유발한다는 증거<sup>19)</sup>는 다양하며 대표적인 것은 다음과 같다.

① 전형적인 미토콘드리아 DNA 변이에 의한 질환인 CPEO (chronic external ophthalmoplegia)와 KSS (Kearn-Sayre Syndrome) 환자에서 당뇨병의 발병율이 일반인에서 보다 수배 높다.

② 미토콘드리아의 변이가 유일한 유전적 결함인 mitochondrial myopathy와 당뇨병과의 연관이 높다.

③ 미토콘드리아 DNA가 duplication 되어 있는 환자에서 특징적으로 당뇨병이 발견된다.

④ 모계 유전되는 IDDM 환자 가족에서 전신적인 10.4 kb의 mtDNA의 deletion이 발견된다.<sup>20)</sup>

⑤ 일부 모계 유전성 NIDDM 환자에서는 3243 bp 위치의 tRNA<sup>Leu</sup> (UUR) 유전자에서 point mutation이 발견된다.<sup>21)</sup>

⑥ 희귀한 polymorphic mtDNA restriction을 지닌 NIDDM 환자 가족에서도 모계유전이 관찰된다.

## 8. mtDNA copy수와 당뇨병

이와 같은 mtDNA의 질적인 이상 이외에, 당뇨병 및 미토콘드리아 질환에서 mtDNA의 돌연변이는 관찰되지 않지만, 정상적인 mtDNA의 copy 수가 변화하는지에 관련된 연구가 본 실험실에서 진행되고 있다. mtDNA의 양적 변화에 대한 국외보고는 극히 제한되어 있으나, Southern Blot Analysis를 이용하여, RINr cell (rat insulin-dependent cell line)을 alloxan이나 streptozotocin으로 처리시 세포 내 mtDNA가 일시적이지만 용량의존적으로 감소함과, 인슐린 비의존형 당뇨병의 동물 모델인 GK rat에서 다른 조직에 비해 췌장소도의 mtDNA 양이 감소하고, 당뇨병 환자의 경우 skeletal muscle에서 mtDNA content가 감소함이 보고되었다.

본 연구팀이 시행한 당뇨병에서 mtDNA의 양적 변화에 관련되어 얻은 결과를 요약하면 다음과 같다.

### 1) 당뇨병 환자의 mtDNA copy수가 정상인에 비해 약 30% 감소

Shin (1994) 등은 인슐린 비의존형 당뇨병 환자와 정상 대조군의 말초혈액을 이용하여 slot blot으로 mtDNA의 정량분석을 시행하여, 당뇨병 환자군의 mtDNA 양이 정상 대조군에 비해 35% 감소되었음을 관찰하였다.<sup>22</sup>

### 2) 연천연구 (당뇨발생 이전에 mtDNA copy수 25% 감소)

본 연구팀은 당뇨병 유병율과 발생을 연구에 참여한 연천 주민을 대상으로 2년간의 추적 조사를 시행하여, 주민의 말초혈액에서 정량적 competitive PCR법으로 mtDNA 양을 측정하였다. 검사 2년 후 당뇨병 환자로 전환된 주민 (Converter)들의 검사시 mtDNA 양은 2년후에도 당뇨병 환자로 전환되지 않은 정상 주민 (Non-converter)에 비해 25% 감소됨이 관찰되었다.<sup>23</sup> 이와 함께 mtDNA 양의 감소에 따라 인슐린 요구량이 정량적으로 증가하고, 고혈압, 당뇨병, 복부비만증 등이 동반되는 인슐린 저항증이 생기는 것도 관찰되었다. 이 연구는 mtDNA의 정량적 감소가 당뇨병 발생 이전에 일어나며, 따라서 mtDNA의 양적 감소는 당뇨병 발생의 예측인자가 될 가능성을 시사해 준다.

### 3) 목동주민연구

약 46명의 목동주민을 대상으로 한 당뇨병 발병원인 인자 추적을 위한 연구에서, 주민을 정상대조군 (C), 당뇨병 family history는 있으나, 현재 정상인 군 (N), 당뇨병 history가 있으면서 insulin 저항증을 가진 군 (I), 그리고 검사일로부터 3개월 이내에 당뇨로 진단 받은 군 (D) 등 4군으로 분류하였다. 이들 4군의 말초혈액내 mtDNA copy수를 ABI7700을 이용한 real time PCR방법으로 측정한 결과, C군에 비해 다른 세군 (N, I, D)의 mtDNA가 약 50% 이상 감소함을 관찰

Blood mtDNA content of subjects

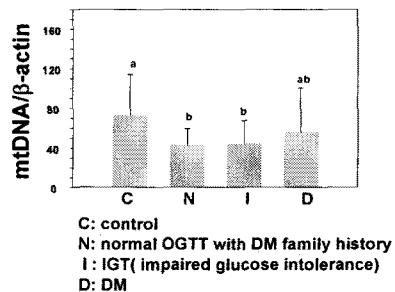


Figure 4. 목동주민 연구.

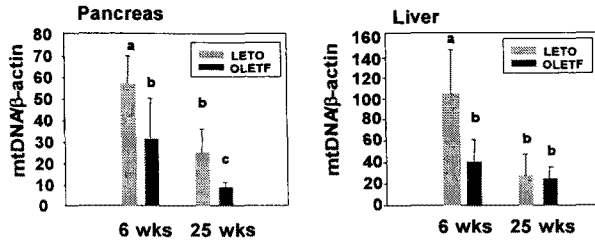


Figure 5. Age-dependent changes in mtDNA content of LETO and OLETF rats.

### Comparison of mtDNA copy number in different baby body weight groups

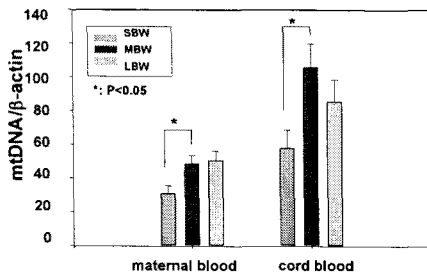


Figure 6. 태아의 체중군에 따른 산모와 태아의 혈액내 mtDNA copy number 비교.

양이 감소하였으며, OLETF군은 LETO군에 비해 항상 약 30% 이상 감소된 양상을 보였다. Liver에서는 6주에서 OLETF mtDNA가 LETO에 비해 약 60% 감소되어 있었으며, 연령증가로 LETO도 감소하여, 역시 연령의존적 감소가 나타나고, OLETF는 LETO에 비해 감소시기가 빠른 것으로 관찰되었다 (Figure 5). 골격근에서도 6주에 OLETF의 mtDNA content가 약 40% 감소상태였으나, 연령이 증가하면서 오히려 회복되는 양상을 보였다. 혈액내 mtDNA content는 liver와 비슷한 양상을 보였다. 이 결과는 mtDNA content의 감소가 당뇨병에 중요한 원인을 제공할 것이라는 환자에 대한 실험결과를 확인해 주었다.

### 5) 산모와 태아의 체중 관련 연구

본 연구팀은 산모의 말초혈액과 신생아 제대혈 (cord blood)의 mtDNA 양간에 상관관계가 있어, 엄마의 혈중 mtDNA의 copy수가 낮은 경우 아기의 체중이 낮은 것을 관찰하였다. 특히 저체중아군 (SBW, 25% 이하)은 정상체중아군 (MBW)과 과체중아군 (LBW)에 비해 mtDNA copy수가 약 40% 감소되어 있음을 관찰하였다 (Figure 6). 이것은 저체중 출생아가 성장 후 인슐린 저항증 (insulin resistance)에 민감한 것이 mtDNA의 양적 감소와 유관할 것임을 시사한다. 즉 태아상태에서의 영양결핍이 thrifty gene인 mtDNA의 양을 감소시켜 thrifty phenotype로 나타나고, 따라서 당뇨병의 유발 빈도가 높아진다는 가설을 뒷받침해 준다.

하였다 (Figure 4). 이것은 mtDNA가 당뇨병 발생 이전에 감소하여 당뇨병 발생의 예측인자가 될 가능성이 있음을 확인하여 주었다.

### 4) 당뇨병 동물모델 연구

환자를 대상으로 한 연구는 혈액 이외에 다른 조직에 대한 연구를 수행하기 어려운 점이 있어, NIDDM의 모델로 개발된 Otsuka Long Evans Tokushima Fatty (OLETF) rat을 제공받아 당뇨병발생전 (6주), 당뇨병발생후 (25주)로 조직 및 혈액을 채취하여 mtDNA의 content를 real time PCR방법으로 측정하였다. 그 결과 채장에서 대조군 (LETO)과 OLETF군이 모두 연령의존적으로 mtDNA

## 9. 임신중독증 (pre-eclampsia)과 mitochondria

임신중독증은 임신후 약20주쯤의 임신부에게 나타나며, 고혈압, 단백뇨 등을 수반하는 multisystem disorder이다. 이 질병은 미국에서 사산 및 조산을 유발하는 가장 큰 원인이며, 유전성을 보이지만 이 유전성을 설명하는 어떤 genetic model도 제시된 적이 없었다. 1989년 Torbergsen이 처음 mitochondrial dysfunction을 가진 가계에서 임신중독증이 많이 발생함을 보고한 후, 미토콘드리아의 mutation이 임신중독증의 원인이 될 수 있다는 증거들이 보고되었다. 최근에는 Molecular Medicine Today에서 mitochondrial defect가 분화를 저해하고 trophoblast의 invasion을 일으켜 임신중독증이 발생할 가능성이 높다는 총설을 게재하였다.<sup>24</sup> 임신중독증에서 내피세포의 mitochondria는 현미경으로 관찰시, cristae가 없고 부풀어 있는 모양을 보이며, cytochrome c oxidase의 activity가 감소했음을 보여주었다. 이러한 형태학적 및 생화학적 소견은 mtDNA가 결핍된 세포에서 주로 관찰되는 것으로, mtDNA의 quantity의 변화를 예측할 수 있다.

## 10. 결 론

미토콘드리아는 bacteria가 eukaryotic cell에 공생함으로써 존재하게 되었다는 가설은 미토콘드리아가 핵DNA와는 별도로 독자적인 유전자를 가지고 복제와 전사, 번역을 하며, 그 과정이 bacteria의 것과 많이 유사하기 때문이다. 그러나 미토콘드리아는 bacteria와는 달리 독자적으로는 유지될 수 없고 반드시 핵DNA와 서로 communicate해야만 한다. 그것은 mtDNA의 복제, 전사, 번역에 관여하는 모든 인자가 핵DNA에게서 유래되기 때문이다.

핵DNA의 변이가 여러 가지 질병을 유발함은 많은 실험에 의해 증명되어 있고, mtDNA의 변이 또한 질병을 유발하는 예가 보고되어 있다. 노화의 경우, mitochondria의 기능저하 및 mtDNA의 복제수 감소가 보고되고 있다. 따라서 연령과 관련된 질병, 즉 만성 성인병 증후군 등의 발병 원인으로 mitochondria의 역할을 추론해 볼 수 있다. 임상적 응용을 위한 미토콘드리아의 연구는, mitochondria의 biogenesis에 대한 기초연구가 바탕이 되어야만 가능하므로, mitochondrial biogenesis에 관한 연구 및 지식의 습득은 각종 만성질환연구의 초석이 될 수 있을 것으로 생각된다.

## 11. 참고 문헌

1. Anderson S, Bankier AT, et al. (1981) Sequence and organization of the human mitochondrial genome. Nature 290, 457-65.
2. Ritcher C. (1992) Reactive oxygen and DNA damage in mitochondria. Mut Res 275, 249-55.
3. Shay JW and Werbin H. (1990) Cytoplasmic regulation of cellular differentiation: a role for human mitochondria in carcinogenesis: In Fisher P.R. (eds) Mechanism of differentiation, Vol 1: model cell culture systems for studying differentiation, CRC Press, Inc., Boca Raton, pp135-159.
4. Clayton DA. (1996) Mitochondrial DNA replication: In DNA replication in eukaryotic cells, Cold Spring Harbor Lab Press, Cold Spring Harbor, pp1015-1027.
5. Wallace DC. (1992) Mitochondrial genetics: A paradigm for aging and degenerative disease?



Science 265, 628-32.

6. Davis AF, Ropp PA, Clayton DA, Copeland WC. Mitochondrial DNA polymerase gamma is expressed and translated in the absence of mitochondrial DNA maintenance and replication. (1996) *Nucleic Acids Res* 24, 2753-9.
7. Melissa A, Parisi and Clayton DA. Similarity of human mitochondrial transcription factor 1 to high mobility group proteins. (1991) *Science* 252, 965-9.
8. Tiranti V, Rossi E, Ruiz-Carrillo A, Rossi G, DiDonato S, Zuffardi O and Zeviani M. (1995) Chromosomal localization of mitochondrial transcription factor A (TCF6), single-stranded DNA-binding protein (SSBP), and endonuclease G (ENDOG), three human housekeeping genes involved in mitochondrial biogenesis. *Genomics* 25, 559-64.
9. Tracy RL and Stern DB. Mitochondrial transcription initiation: promoter structures and RNA polymerases. (1995) *Curr Genet* 28, 205-16.
10. Virbasius JV and Scarpulla RC. Activation of the human mitochondrial transcription factor A gene by nuclear respiratory factors: a potential regulatory link between nuclear and mitochondrial gene expression in organelle biogenesis. (1994) *Proc Natl Acad Sci USA* 91, 1309-13.
11. Dairaghi DJ, Shadel GS, Clayton DA. (1995) Human mitochondrial transcription factor A and promoter spacing integrity are required for transcriptional initiation. *Biochim Biophys Acta* 1271, 127-34.
12. Antoshechkin I, Bogenhagen DF, Mastrangelo IA. The HMG-box mitochondrial transcription factor  $\alpha$ 1-mtTFA binds DNA as a tetramer to activate bidirectional transcription. (1997) *EMBO J* 16, 3198-206.
13. Ghivizzani SC, Madsen CS, Nelen MR, Ammini CV, Hauswirth WW. (1994) In organello footprinting analysis of human mitochondrial DNA: human mitochondrial transcription factor A interactions at the origin of replication. *Mol Cell Biol* 14, 7717-30.
14. Chow CS, Whitehead JP, Lippard SJ. HMG domain proteins induce sharp bends in cisplatin-modified DNA. (1994) *Biochemistry* 33, 15124-30.
15. Inagaki H, Matsushima Y, Ohshima M, Kitagawa Y. (1997) Interferons suppress mitochondrial gene transcription by depleting mitochondrial transcription factor A (mtTFA). *J Interferon Cytokine Res* 17, 263-9.
16. Larsson NG, Oldfors A, Holme E, Clayton DA. (1994) Low levels of mitochondrial transcription factor A in mitochondrial DNA depletion. *Biochem Biophys Res Commun* 200, 1374-81.
17. Larsson N.-G, Wang J, Wilhelmsson H, Oldfors A, Rustin P, Lewandoski M, Barsh GS and Clayton DA. (1998) Mitochondrial transcription factor A is necessary for mtDNA maintenance and embryogenesis in mice. *Nature Genetics* 18, 231-6.
18. Poulton J, Morten K, Freeman-Emmerson C, Potter C, Sewry C, Dubowitz V, Kidd H, Stephenson J, Whitehouse W, Hansen FJ. (1994) Deficiency of the human mitochondrial transcription factor h-mtTFA in infantile mitochondrial myopathy is associated with mtDNA depletion. *Hum Mol Genet* 3, 1763-9.
19. Oka Y, Katagiri H, et al. (1993) Mitochondrial gene mutation in islet-cell-antibody-positive patients who were initially non-insulin-dependent-diabetes. *Lancet* 342, 527-8.

20. Ballinger SW, Shoffner JM, et al. (1992) Maternally transmitted diabetes and deafness associated with a 10.4 kb mitochondrial DNA depletion. *Nat Genet* 1, 11-5.
  21. van der Ouweland JM, Lemkes HH, et al. (1992) Mutation in mitochondrial tRNA gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nat Genet* 1, 368-71.
  22. Shin CS, et al. (1994) Quantitative abnormalities of mitochondrial DNA in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Kor J Diab Ass* 18, 344-50.
  23. Lee HK, Song JS, Shin CS, Park DJ, Park KS, Lee KU, Koh CS. (1998) Decreased mitochondrial DNA contents in peripheral blood precede the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 42, 161-7.
  24. Widschwendter M, Schrocksnadel H, Moravj M. (1998) Pre-eclampsia: a disorder of placental mitochondria? *Mol Med Today* July 286-91.
-